

**WO0222595**

**Title:**

**N-SUBSTITUTED BENZOTHIOPHENESULFONAMIDE DERIVATIVES**

**Abstract:**

**Novel N-substituted benzothiophenesulfonamide derivatives represented by the general formula (I) or salts thereof and use of the same. Further, preventives and remedies for cardiocirculatory diseases caused by hyperproduction of angiotensin II or endothelin I based on chymase activity which have an effect of selectively inhibiting chymase.**

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 3 月 21 日 (21.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/22595 A1

(51) 国際特許分類: C07D 333/62, 409/12, 413/12, 417/12, A61K 31/381, 31/4025, 31/4178, 31/422, 31/427, A61P 43/00, 9/10

[JP/JP]: 長谷川健志 (HASEGAWA, Takeshi) [JP/JP]; 〒960-0211 福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 トーアエイヨー株式会社 福島研究所内 Fukushima (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08061

(74) 代理人: 弁理士 小栗昌平, 外(OGURI, Shohei et al.); 〒107-6028 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 17 日 (17.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-282046 2000 年 9 月 18 日 (18.09.2000) JP  
特願2001-122972 2001 年 4 月 20 日 (20.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): トーアエイヨー株式会社 (TOA EIYO LTD.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋三丁目1番2号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤正次 (SATO, Shoji) [JP/JP]. 山田秀宜 (YAMADA, Hideki) [JP/JP]. 風山真一 (KAZAYAMA, Shin-ichi) [JP/JP]. 森田孝博 (MORITA, Takahiro) [JP/JP]. 正木秀和 (MASAKI, Hidekazu) [JP/JP]. 高橋敦男 (TAKAHASHI, Atsuo) [JP/JP]; 〒330-0834 埼玉県さいたま市天沼町二丁目293-3 トーアエイヨー株式会社 東京研究所内 Saitama (JP). 龍井 晃 (TATSUI, Akira)

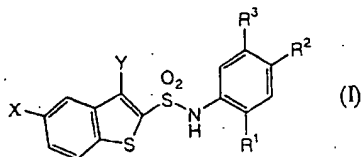
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: N-SUBSTITUTED BENZOTHIOPHENESULFONAMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: N置換ベンゾチオフェンスルホンアミド誘導体



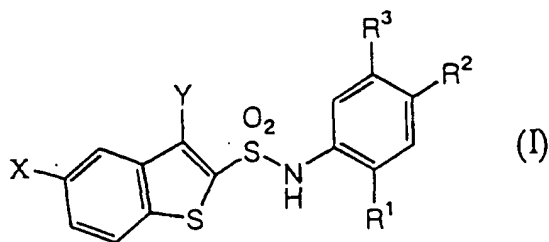
(57) Abstract: Novel N-substituted benzothiophenesulfonamide derivatives represented by the general formula (I) or salts thereof and use of the same. Further, preventives and remedies for cardiocirculatory diseases caused by hyperproduction of angiotensin II or endothelin I based on chymase activity which have an effect of selectively inhibiting chymase.

[続葉有]



## (57) 要約:

本発明は下記一般式（I）で表される新規なN置換ベンゾチオフェンスルホンアミド誘導体又はその塩及びその用途に関し、更にキマーゼに対する選択的な阻害作用を有し、キマーゼ活性に基づくアンギオテンシンII又はエンドセリンI産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤を提供する。



## 明細書

## N置換ベンゾチオフエンスルホンアミド誘導体

## 技術分野

本発明は、医薬、特にキマーゼを選択的に阻害するN置換ベンゾチオフエンスルホンアミド誘導体又は薬剤学的に許容しうるその塩、及びそれらを有効成分とするキマーゼ阻害剤に関する。

それらの化合物は、キマーゼに対する選択的な阻害作用を有するため、キマーゼ活性に基づくアンギオテンシンII（以下、AngIIと略す）産生又はエンドセリンI（以下、ET-1と略す）産生の異常亢進に起因する高血圧、心肥大、心筋梗塞、心不全、動脈硬化、糖尿病性又は非糖尿病性腎疾患、糖尿病性網膜症、経皮的冠状動脈形成術（以下、PTCAと略す）施行後の再狭窄、バイパスグラフト施行後の内膜肥厚、虚血再灌流障害、慢性関節リウマチ、ケロイド、乾癬、アレルギー、炎症、喘息、アトピー性皮膚炎及び固形腫瘍の予防・治療剤として有用である。

## 背景技術

AngII及びET-1は、血圧上昇作用のほか、細胞増殖促進作用を有することから、高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性及び非糖尿病性腎疾患、PTCA施行後の再狭窄等の疾患の原因物質又は危険因子と考えられている。また、AngIIはアンギオテンシン変換酵素（以下、ACEと略す）によりアンギオテンシンI（以下、AngIと略す）から生成することが知られており、ACE阻害剤は上記疾病の予防・治療剤として多数開発されている。

一方、ET-1はエンドセリン変換酵素（以下、ECEと略す）によりビッグエンドセリン（以下、BigET-1と略す）から生成する21アミノ酸残基からなる生理活性ペプチド（以下、ET（1-21）と略す）であることが知られているが、ECE阻害剤及びET-1受容体拮抗剤は未だ医薬品として開発段階にある。

近年、ACEの他にもAng IからAng IIを産生する酵素が発見され、キマーゼと名付けられた。浦田らは、ヒト心臓からキマーゼを精製し、心臓や血管で産生されるAng II量の7～8割がキマーゼによるものであることを示した(J. Biol. Chem., 265巻, 22348頁, 1990年)。

また、ACE阻害剤にPTCA後の再狭窄に対する有効性が認められなかった事実[MERCAPTOR試験(Circulation, 86巻, 1号, 100頁, 1992年)及びMARCAPTOR試験(J. Am. Coll. Cardiol., 27巻, 1号, 1頁, 1996年)]及びイヌ頸静脈を用いたグラフト血管の内膜肥厚モデルに対しキマーゼ阻害剤が有効であったこと(宮崎、高井ら; Febs. Lett., 467巻, 141頁, 2000年)を考え合わせるとAng II産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療には、ACEよりもむしろキマーゼを阻害することが重要であり、キマーゼ阻害剤の心臓・循環器系疾患への応用を示唆するものである。

さらに、最近においてキマーゼはBig ET-1を特異的に31アミノ酸残基からなる生理活性ペプチド(以下ET(1-31)と略す)に分解することが明らかとなった。このET(1-31)は、本来のET(1-21)が作用する受容体に作用して、気管支収縮や血管収縮を起こすことが報告されている(木戸ら; J. Immunol., 159巻, 1987頁, 1997年)。なお、ヒト血中での濃度はET(1-31)及びET(1-21)共、ほぼ同程度の分布と活性を有し、心筋梗塞後ではET(1-31)がET(1-21)よりも増加し、発症2週間後まで維持されることが明らかとなり(玉置、西栖ら; Jpn. J. Pharmacol., 82巻(suppl I), 26頁, 2000年)、キマーゼを阻害することの重要性、キマーゼ阻害剤の心臓・循環器系疾患への応用を示唆するものである。

以上より、キマーゼは、生理活性ペプチドの産生・分解、細胞外マトリックスのリモデリング、サイトカインとのネットワーク、免疫等に関与し、代謝回転の修復に寄与するものと考えられる。これらのことから、キマーゼ阻害剤は心臓・循環器系疾患への応用が期待される。

また、ハムスタースポンジ皮下移植モデルに対し、AngIIをスポンジ内投与し、7日目に摘出し、ヘモグロビン含量を測定した結果、血管新生が認められた（毛細血管が主）。感作動物に抗原であるオボアルブミン（ $10 \mu\text{g}/\text{site}/\text{day}$ ）をスポンジ投与するとコンパウンド48/80の場合と同様に血管新生が起こる。この血管新生もキモスタチンにより阻害された（村松ら., J. Biol. Chem., 275巻(8号), 5545頁, 2000年）。

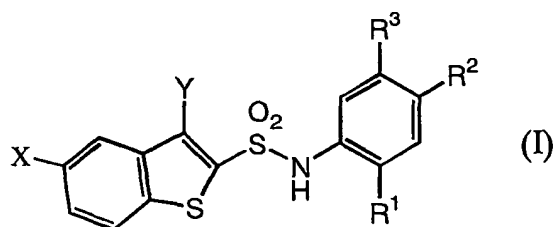
以上の結果から、抗原刺激による肥満細胞活性化も血管新生を引き起こし得ることを示しており、この過程にもキマーゼが関与すると考えられ、様々な炎症性アレルギー疾患におけるキマーゼの新たな役割を示唆している。このような観点から、キマーゼ阻害剤は固形腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、粥状動脈硬化に対する効果が期待される。

現在、キマーゼに対する阻害剤としては、特開平10-7661号、特開平11-49739号、特開平11-246437号、国際公開WO98/09949号、WO98/18794号、WO99/32459号及びWO00/06594号にペプチド型のキマーゼ阻害剤が開示されている。一方、特開平10-87493号、特開平10-245384号、特開平12-95770号、WO96/04248号、WO97/11941号、WO99/09977号、WO00/03997号、WO00/10982号及びWO00/32587に非ペプチド型のキマーゼ阻害剤が開示されている。

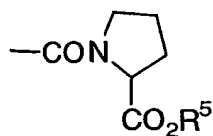
しかしながら、現在までに臨床的に応用可能なキマーゼ阻害剤は見出されおらず、AngII及びET-1産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療に結びつく臨床応用可能なキマーゼ阻害剤の開発が望まれている。

#### 発明の開示

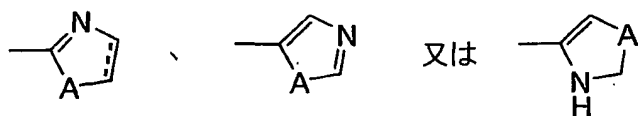
本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意検討した結果、N置換ベンゾチオフェンスルホンアミド誘導体又はその薬剤学的に許容しうる塩が、優れたヒトキマーゼ阻害活性と酵素選択性を有し、ラット血漿中でも安定なことを見出した。すなわち、本発明は、一般式（I）



[式中、Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を、Yは低級アルキル基を、 $R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれ異なってもよく、水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、ベンゾイル基、炭素数1～4個のアシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルメチルチオアセチル基、ニトロ基、 $-\text{CONHR}^4$  (式中、 $R^4$ は水素原子、低級アルコキシカルボニルメチル基、カルボキシメチル基又は $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{COOR}^5$  (式中、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示す)を示す)、



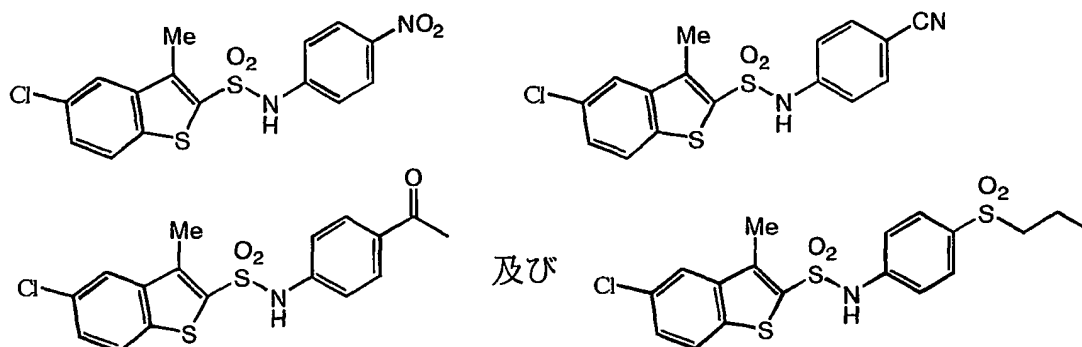
で表される基 (式中、 $R^5$ は前記と同義である)、 $\text{CO}_2\text{R}^5$  (式中、 $R^5$ は前記と同義である) で置換されていてもよい



(Aは、O、S又はNHを、点線部分は単結合又は二重結合を示す) で表される単環複素環基、ヒドロキシ低級アルキル基又はシアノ基を (ただし、 $R^1$ と $R^2$ は同時に水素原子ではない)、 $R^3$ は水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す] により表されるN置換ベンゾチオフエンスルホンアミド誘導体又はその塩に関するものである。

本発明の一般式 (I) で表されるN置換ベンゾチオフエンスルホンアミド誘導体又はその薬剤学的に許容しうる塩は、キマーゼに対して強力な阻害活性を有し、キマーゼ活性に基づくAngII及びET-1産生の異常亢進に起因する心

臓・循環器系疾患の予防・治療に結びつく極めて有用な化合物である。なお、式



で示される化合物についても、キマーゼに対して強力な阻害活性を有し、キマーゼ活性に基づくAng II及びET-1産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療に結びつき、極めて有用であることを見出した。

#### 発明の実施の形態

Xのハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、なかでもフッ素原子又は塩素原子が好ましい。Xの低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又はtert-ブチル基が挙げられ、なかでもメチル基又はエチル基が好ましい。

Yの低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又はtert-ブチル基が挙げられ、なかでもメチル基又はエチル基が好ましい。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基が挙げられ、なかでもメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、又はtert-ブトキシカルボニル基が好ましい。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の低級アルキルスルホニル基としては、例えばメタンスルホニル



基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、イソプロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、イソブタンスルホニル基、*sec*-ブタンスルホニル基又は*tert*-ブタンスルホニル基が挙げられ、なかでもメタンスルホニル基又はエタンスルホニル基が好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ の炭素数1～4個のアシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基又はイソブチリル基が挙げられ、なかでもアセチル基が好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基又は*tert*-ブトキシ基が挙げられ、なかでもメトキシ基又はエトキシ基が好ましい。

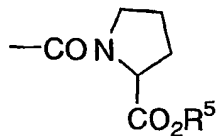
$R^1$ 及び $R^2$ の低級アルコキシカルボニルメチルチオアセチル基としては、例えばメトキシカルボニルメチルチオアセチル基、エトキシカルボニルメチルチオアセチル基、プロポキシカルボニルメチルチオアセチル基、イソプロポキシカルボニルメチルチオアセチル基、ブトキシカルボニルメチルチオアセチル基、イソブトキシカルボニルメチルチオアセチル基、*sec*-ブトキシカルボニルメチルチオアセチル基又は*tert*-ブトキシカルボニルメチルチオアセチル基が挙げられ、なかでもメトキシカルボニルメチルチオアセチル基又はエトキシカルボニルメチルチオアセチル基が好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ の $-\text{CONHR}^4$ の場合、 $R^4$ の低級アルコキシカルボニルメチル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、*sec*-ブトキシカルボニルメチル基又は*tert*-ブトキシカルボニルメチル基が挙げられ、なかでもメトキシカルボニルメチル基又はエトキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基が好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ が $-\text{CONHR}^4$ であり、 $R^4$ が $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{COOR}^5$ 基である場合の $R^5$ の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロ

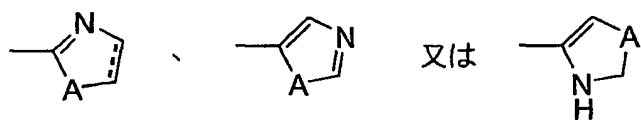
ビル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又はtert-ブチル基が挙げられ、なかでもメチル基又はエチル基が好ましい。

$R^1$  及び  $R^2$  が

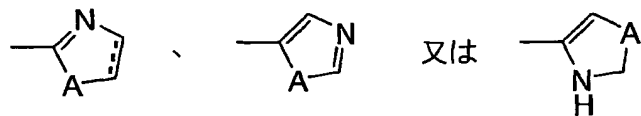


で表される基であり、 $R^5$  が低級アルキル基である場合は上記と同様である。

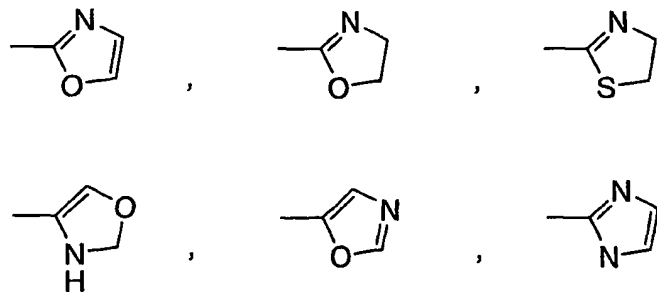
$R^1$  及び  $R^2$  が、 $CO_2R^5$  で置換されていてもよい



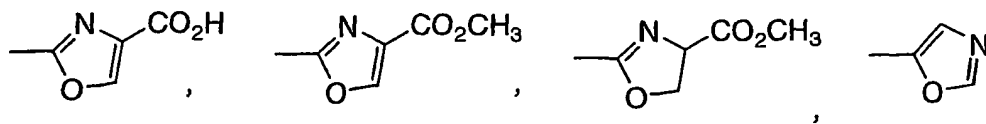
で表される単環複素環基である場合において、 $R^5$  の低級アルキル基は上記と同様であり、で置換されていてもよい



(Aは、O、S又はNHを、点線部分は単結合又は二重結合を示す) で表される単環複素環基は、例えば、



が挙げられる。具体的には、



が好ましく、またこれらの置換基は $R^2$ として置換されていることが好ましい。また、このとき、 $R^1$ がメタンスルホニル基であり、 $R^3$ が水素原子であることが、さらに好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ のヒドロキシ低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等の炭素数1～4個の直鎖状又は分枝状のヒドロキシ低級アルキル基が挙げられ、なかでもヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基が好ましい。

$R^3$ の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又はtert-ブチル基が挙げられ、なかでもメチル基又はエチル基が好ましい。

なお、具体的な化合物の例としては、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエートナトリウム塩、イソプロピル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸(4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル)アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸(4-ベンゾイル-2-メタンスルホニルフェニル)アミド、エチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、tert-ブチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-エタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-5-メタンスルホニル-2-メチルベンゾエート、ジメチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェ

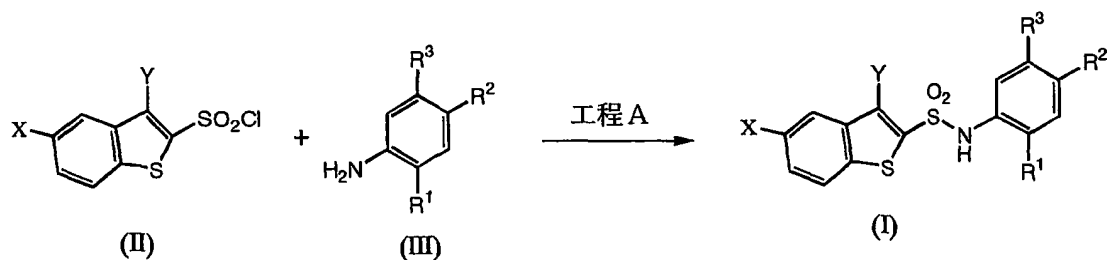
ン-2-スルホニルアミノ) イソフタレート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メトキシベンゾエート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-ニトロベンゾエート、エチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) ベンゾエート、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2, 4-ジメタンスルホニルフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-ニトロフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-ヒドロキシメチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-ベンゾイルフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2-メタンスルホニルフェニル) アミド、メチル 4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-メチル-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート、5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、メチル 4-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート、2-[4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸メチル、2-[4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸メチル、2-[4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸、2-[4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸、2-[4-(5-クロロ-3-メチル

ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸 2 ナトリウム塩、2-[4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸 2 ナトリウム塩が挙げられる。

上記の化合物の中でも、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエートナトリウム塩、イソプロピル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-ベンゾイル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、メチル 4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4-(5-メチル-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、メチル 4-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート、2-[4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸、2-[4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸、2-[4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸 2 ナトリウム塩、2-[4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルアミノ]

－3－メタンスルホニルフェニル] オキサゾール－4－カルボン酸2ナトリウム塩が好ましい。

次に、本発明のN置換ベンゾチオフェンスルホンアミド誘導体又はその塩の製造法について説明する。本発明の一般式（I）の化合物は、下記に示すような反応式で説明される製造法によって製造することができる。

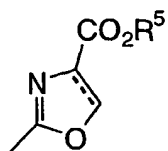


すなわち、式中、一般式（III）で示されるアミン（式中 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は一般式（I）の化合物と同義）をジオキサン、テトラヒドロフラン（以下、THFと略す）、アセトン、ジメチルホルムアミド（以下、DMFと略す）、ジメチルスルホキシド（以下、DMSOと略す）、クロロホルム、ピリジン等、又はそれらの混合溶媒中、 $-10^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点温度までの範囲でナトリウムアミド、リチウムアミド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン（以下、DBUと略す）等の塩基存在下、スルホニルクロリド（II）（式中、X及びYは一般式（I）の化合物と同義）と反応させることにより製造することができる。

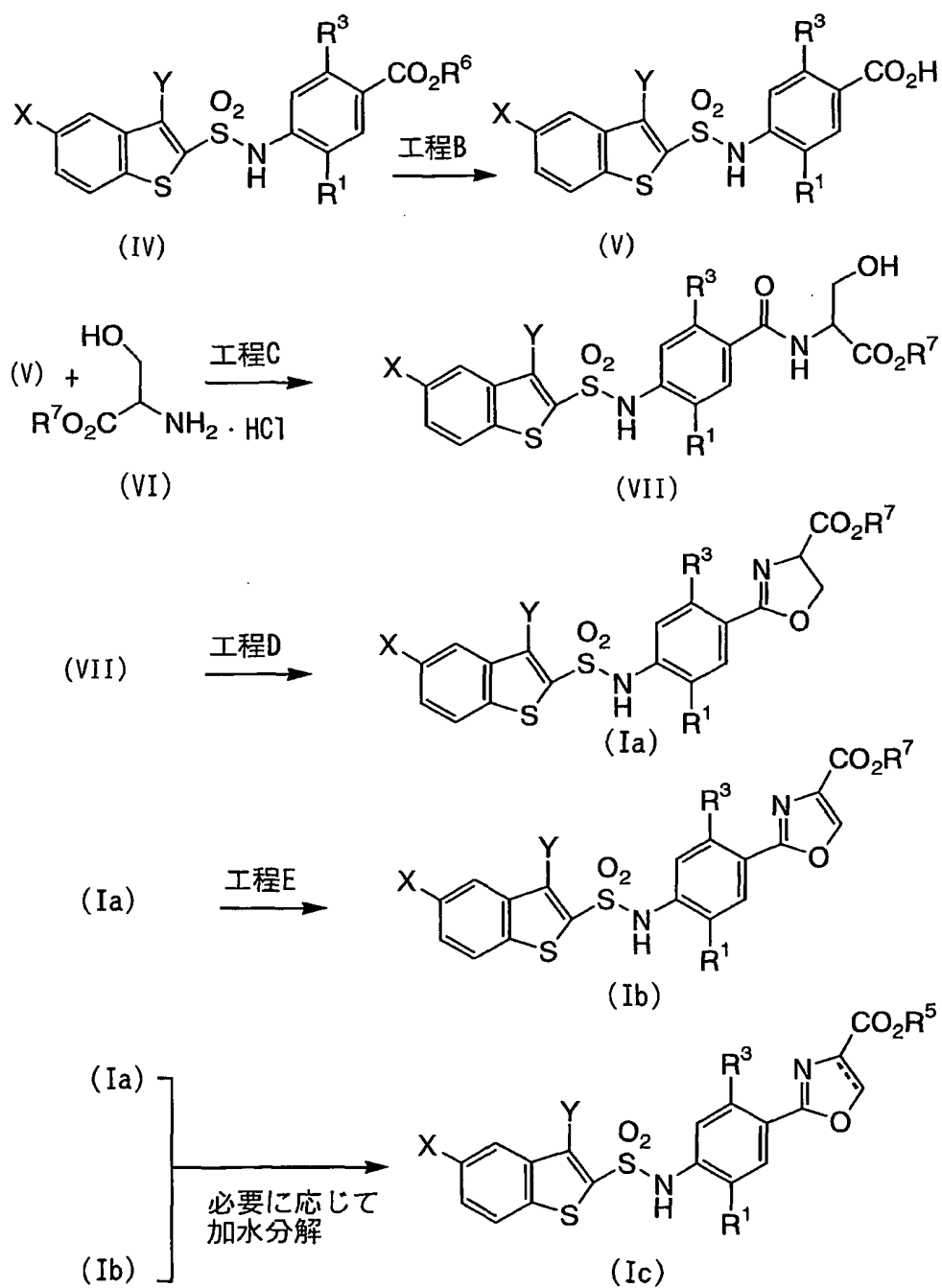
なお、 $R^1$ 及び／又は $R^2$ がエステル基を有する化合物である場合は、さらに、エステル基の還元によりヒドロキシメチル基に変換することにより目的化合物である一般式（I）に示す化合物を製造することができる。

また、 $R^1$ 及び／又は $R^2$ が $-\text{CONHR}^4$ であり、 $R^4$ が低級アルコキシカルボニルメチル基の場合は、さらに、エステル加水分解した後、目的化合物である一般式（I）に示す化合物を製造することができ、塩形成を行うこともできる。

また、例えば、 $R^2$ に前記単環複素環基、具体的には



を導入する場合は、以下の反応工程を順次行うこともできる。



$R^2$ が $CO_2R^6$  ( $R^6$ は低級アルキル基を示す)である化合物(IV)をエステル加水分解により $R^2$ が $CO_2H$ である化合物(V)を得(工程B)、この化合物(V)とセリンエステル塩酸塩(VI) (式中 $R^7$ は低級アルキル基を示す)をトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、DBU等の塩基存在下、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(以下、EDCと略す)等の縮合剤を用いて反応させ化合物(VII)を得た(工程C)後、文献既知の方法(Tetrahedron. Lett., 33巻, 907頁, 1992年, J. Org. Chem., 38巻, 26頁, 1973年, J. Org. Chem., 58巻, 4494頁, 1993年, Org. Lett., 2巻, 1165頁, 2000年)に従い化合物(Ia)及び化合物(Ib)を得る(工程D, E)ことにより製造することができる。

さらに、化合物(Ia)及び化合物(Ib)は、必要に応じてエステル加水分解を行う。このようにして、目的化合物である一般式(Ic)に示す化合物を製造することができる。さらに、塩形成を行うこともできる。

このようにして生成された一般式(I)の化合物は、再結晶やカラムクロマトグラフィー等の慣用的手段により単離精製することができる。

本発明は一般式(I)の化合物の塩も含有する。一般式(I)の化合物の塩としては、医薬の使用を考えると薬剤学的に許容しうる塩が好ましい。

塩の具体例としては、常法により薬剤学的に許容しうる酸又は塩基との塩、化合物によって塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、燐酸塩等の無機酸との塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩等の有機酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属との塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。

一般式(I)の化合物又はその薬剤学上許容し得る塩はキマーゼ阻害剤として有用である。

一般式(I)の化合物には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在する場合



合がある。本発明には、これらの各種異性体の単離されたもの及びこれら異性体の混合物が含まれる。また、一般式（I）の化合物には、水和物、各種溶媒和物が含まれる。一般式（I）の化合物にはそれらの結晶形がすべて包含される。

本発明は、上記一般式（I）により表されるN置換ベンゾチオフェンスルホンアミド誘導体又はその薬剤学的に許容しうる塩を含有する医薬も包含する。その医薬はキマーゼ活性阻害剤も含む。

医薬としては、アンギオテンシン II またはエンドセリン I の産生の異常亢進に起因する疾患の診断、予防及び／又は治療のために有効なものである。

上記の疾患としては、循環器系疾患、炎症性アレルギー疾患が挙げられる。

具体的には、高血圧、心肥大、心不全、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性あるいは非糖尿病性腎疾患、糖尿病性網膜症、虚血再灌流障害、経皮的冠状動脈形成術施行後の再狭窄、バイパスグラフト施行後の内膜肥厚、慢性関節リュウマチ、ケロイド、乾癬、アレルギー、炎症、喘息、アトピー性皮膚炎、又は固形腫瘍が挙げられる。

一般式（I）の化合物又はその薬剤学的に許容しうる塩は、経口又は非経口的（例えば、静脈もしくは筋肉内に注射）に投与することができる。

経口投与用製剤としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられる。

この経口投与用製剤は製剤分野において通常用いられる添加剤を配合し、公知の方法に従って製造することができる。

このような添加剤としては、例えば乳糖、マンニトール、無水リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、でんぷん、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤等が用いられる。

非経口投与用製剤としては、例えば注射剤等が挙げられる。このような注射剤は公知の方法、例えば一般式（I）の化合物又はその薬剤学的に許容しうる

塩を日局注射用水に溶解することにより製造される。必要により塩化ナトリウム等の等張化剤、リン酸水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム等の緩衝剤等を配合してもよい。

本発明の化合物の成人1日当たりの投与量は、患者の症状や体重、年齢、化合物の種類、投与経路等によって変動し得るが、経口投与の場合には、投与量は約1～1,000mgが適切であり、約10～300mgが好ましい。非経口投与の場合は、経口投与の場合の10分の1量～2分の1量を投与すればよい。これらの投与量は、患者の症状や体重、年齢等により適宜増減することが可能である。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に本発明について、参考例及び実施例を挙げてより具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【実施例1】メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート

メチル 4-アミノ-3-メタンスルホニルベンゾエート985mgをTHF20mL及びDMF3mLの混合溶媒に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム（油状、60%）170mgを加えた。同温にて20分間攪拌後、0℃にて5-クロロ-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン1.28gを加え、室温にて1時間攪拌した。さらに室温にて水素化ナトリウム（油状、60%）150mgを加え、同温にて2時間攪拌した。原料消失を確認後、0℃にて飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=3：1）にて精製し、無色粉末として標題化合物911mgを得た。

融点：179-181℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.70 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.48 (1H, dd,  $J=2.1, 8.6\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.$

8Hz) , 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz) , 8.50 (1H, d, J=2.0Hz) , 9.84 (1H, s) .

IR  $\nu_{\max}$  (KBr) : 3217, 1720, 1608, 1504, 1442, 1392, 1308, 1165, 1119  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 2] エチル 4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート

実施例 1 と同様にしてエチル 4-アミノ-3-メタンスルホニルベンゾエート 559 mg から無色粉末として標題化合物 529 mg を得た。

融点 : 167-169°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.36 (3H, t, J=7.1Hz) , 2.70 (3H, s) , 3.06 (3H, s) , 4.36 (2H, q, J=7.1Hz) , 7.47 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz) , 7.74 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.78 (1H, d, J=2.0Hz) , 7.86 (1H, d, J=8.8Hz) , 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz) , 8.50 (1H, d, J=2.0Hz) , 9.83 (1H, brs) .

IR  $\nu_{\max}$  (KBr) : 3224, 2985, 1716, 1608, 1500, 1358, 1300, 1142  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 3] tert-ブチル 4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート

実施例 1 と同様にして tert-ブチル 4-アミノ-3-メタンスルホニルベンゾエート 128 mg から無色粉末として標題化合物 148 mg を得た。

融点 : 236-238°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.54 (9H, s) , 2.52 (3H, s) , 3.28 (3H, s) , 7.55-7.80 (4H, m) , 8.00 (1H, s) , 8.25-8.30 (1H, m) .

IR  $\nu_{\max}$  (KBr) : 3467, 2974, 2327, 1705, 1662, 1597, 1477, 1396, 1296, 1130, 1099  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 4] メチル 4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-エタンスルホニルベンゾエート

実施例 1 と同様にしてメチル 4-アミノ-3-エタンスルホニルベンゾエート 76 mg から無色粉末として標題化合物 80 mg を得た。

融点 : 172-173°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.27 (3H, t, J=7.3Hz) , 2.74 (3H, s) , 3.24 (2H, q, J=7.3Hz) , 3.77 (3H, s) , 7.20-7.31 (2H, m) , 7.43-7.56 (3H, m) , 8.31 (1H, s) .

IR  $\nu_{\max}$  (KBr) : 3482, 3217, 2931, 1709, 1597, 1481, 1439, 1284, 1126  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例5] メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-5-メタンスルホニル-2-メチルベンゾエート  
メチル 4-アミノ-5-メタンスルホニル-2-メチルベンゾエート 135 mg を THF (10 mL) に溶解し、室温にて水素化ナトリウム (油状、60%) 22 mg を加えた。同温にて20分間攪拌後、0℃にて5-クロロ-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン 130 mg を加え、室温にて1時間攪拌後、5時間加熱還流した。さらに DMF (1 mL)、水素化ナトリウム (油状、60%) 22 mg 及び 5-クロロ-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン 50 mg を加え、2.5時間加熱還流した。原料消失を確認後、0℃にて飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=3：2) にて精製し、無色粉末として標題化合物 102 mg を得た。

融点：205-207℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.65 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.49 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 9.73 (1H, s).

IR  $\nu_{\max}$  (KBr) : 3259, 1728, 1604, 1554, 1504, 1439, 1385, 1354, 1300, 1257, 1157, 1092  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例6] ジメチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)イソフタレート

ジメチル 4-アミノイソフタレート 115 mg を THF 8 mL に溶解し、水素化ナトリウム (油状、60%) 22 mg を加え、室温にて20分間攪拌した後、同温にて5-クロロ-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン 130 mg を加え、室温にて30分間攪拌した。さらに水素化ナトリウム (油状、60%) 26 mg を加え、6時間加熱還流した。原料消失を確認

認め、0℃にて飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）にて精製し、淡黄色アモルファスとして標題化合物62mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.64 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.44 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3440, 3140, 2954, 1724, 1693, 1608, 1500, 1439, 1331, 1246, 1165, 1119  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例7] メチル 4-（5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ）-3-メトキシベンゾエート

メチル 4-アミノ-3-メトキシベンゾエート120mg及び5-クロロ-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン150mgをピリジン4mLに溶解し、室温で14時間攪拌した。原料消失を確認後、0℃にて水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：1）にて精製し、無色アモルファスとして標題化合物110mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.55 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.42 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3248, 2951, 1716, 1601, 1512, 1439, 1350, 1284, 1242, 1161, 1115  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例8] メチル 4-（5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ）-3-ニトロベンゾエート

実施例6と同様にしてメチル 4-アミノ-3-ニトロベンゾエート122mgから黄色粉末として標題化合物146mgを得た。

融点：164-165℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.47 (3H, s) , 3.84 (3H, s) , 7.56 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) , 7.57 (1H, brd,  $J=8.6\text{Hz}$ ) , 8.01 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ) , 8.06 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) , 8.07 (1H, brd,  $J=8.6\text{Hz}$ ) , 8.25 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3442, 3237, 3060, 2949, 1732, 1621, 1535, 1507, 1440, 1356, 1297, 1164, 1106  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 9] 5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2, 4-ジメタンスルホニルフェニル) アミド

実施例 6 と同様にして 2, 4-ジメタンスルホニルアニリン 200 mg から無色粉末として標題化合物 368 mg を得た。

融点 : 176-178°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.65 (3H, s) , 3.00 (3H, s) , 3.07 (3H, s) , 7.44 (1H, d,  $J=1.8, 8.6\text{Hz}$ ) , 7.71 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) , 7.76 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ) , 7.92 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 8.04 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ) , 8.34 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3236, 3020, 1593, 1489, 1392, 1354, 1304, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 10] 5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-ニトロフェニル) アミド

実施例 6 と同様にして 4-アセチル-2-ニトロアニリン 96 mg から無色粉末として標題化合物 59 mg を得た。

融点 : 130-131°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.58 (3H, s) , 2.69 (3H, s) , 7.46 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ) , 7.73 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) , 7.78 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ) , 8.05 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 8.16 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ) , 8.74 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3745, 3479, 3363, 3262, 3089, 2927, 2858, 1689, 1620, 1531, 1419, 1354, 1115, 1080  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 11] 5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド

4-アミノ-3-メタンスルホニルアセトフェノン 241 mg を THF 20 mL 及び DMF 5 mL の混合溶媒に溶解し、-78°C にて水素化ナトリウム (

油状、60%) 136 mgを加えた。同温にて20分間攪拌後、 $-78^{\circ}\text{C}$ にて5-クロロ-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン350 mgを加え、徐々に昇温し、 $-10^{\circ}\text{C}$ にて1時間攪拌した。原料消失を確認後、 $0^{\circ}\text{C}$ にて飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製し、無色粉末として標題化合物427 mgを得た。

融点:  $207-209^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.56 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.07 (3H, s), 7.46 (1H, dd,  $J=1.9, 8.7\text{Hz}$ ), 7.72-7.79 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3456, 3236, 3086, 3005, 2924, 2854, 1670, 1593, 1489, 1389, 1354, 1308, 1261, 1165, 1130, 1053  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例12] 5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸(4-ベンゾイル-2-メタンスルホニルフェニル)アミド

実施例11と同様にして4-アミノ-3-メタンスルホニルベンゾフェノン94 mgから無色粉末として標題化合物68 mgを得た。

融点:  $144-146^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.70 (3H, s), 3.08 (3H, s), 7.45-7.50 (3H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.68-7.71 (4H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.31 (1H, brs) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3456, 3248, 3001, 2927, 2858, 2256, 1709, 1655, 1597, 1496, 1450, 1389, 1350, 1308, 1161, 1130, 1084  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例13] 5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸(4-ヒドロキシメチル-2-メタンスルホニルフェニル)アミド

実施例1の化合物305 mgをトルエン10 mL溶媒に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却後、1.01 Mのジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液2.2 mLを加えた。同温にて20分間攪拌後、 $0^{\circ}\text{C}$ まで徐々に昇温し1時間攪拌し

た。反応溶液に水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで希釈し、さらに酒石酸ナトリウム、カリウム飽和水溶液を加え、30分間室温で攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）にて精製し、無色粉末として標題化合物230mgを得た。

融点：183-184°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.83 (1H, brs) , 2.69 (3H, s) , 2.97 (3H, s) , 4.69 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ) , 7.47 (1H, dd,  $J=2.1\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$ ) , 7.57 (1H, dd,  $J=2.1\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$ ) , 7.74 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ) , 7.78 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ) , 7.79 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ) , 7.86 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ) , 9.49 (1H, brs) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3563, 3236, 1612, 1500, 1392, 1277, 1142  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例14] エチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)ベンゾエート

4-アミノ安息香酸エチルエステル60mgをピリジン3mLに溶解し、0°Cにて5-クロロ-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン123mgを加え、室温で2時間攪拌した。原料消失を確認後、2mol/L塩酸を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）にて精製し、淡桃色粉末として標題化合物80mgを得た。

融点：224-226°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ) , 2.50 (3H, s) , 4.23 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ) , 7.27 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.57 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ ) , 7.84 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 8.01 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ) , 8.05 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3213, 1696, 1608, 1511, 1347, 1288, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例15] 5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸(4-ベンゾイルフェニル)アミド

実施例14と同様にして4-ベンゾイルアニリン126mgから無色粉末と



して標題化合物 187 mg を得た。

融点：198–200°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.56 (3H, s), 7.22–7.26 (2H, m), 7.44–7.48 (3H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.70–7.76 (6H, m) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3213, 2927, 1724, 1639, 1589, 1508, 1450, 1408, 1288, 1234, 1149  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 16] 5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (2-メタンスルホニルフェニル) アミド

実施例 14 と同様にして 2-メタンスルホニルアニリン 100 mg から無色粉末として標題化合物 52 mg を得た。

融点：191–193°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.68 (3H, s), 3.00 (3H, s), 7.24–7.29 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.74–7.80 (2H, m), 7.46 (1H, dd,  $J=1.8, 8.6\text{Hz}$ ), 7.74–7.80 (1H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=1.5, 7.9\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3467, 3371, 3228, 3016, 2927, 2858, 1712, 1624, 1566, 1485, 1408, 1288, 1134, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 17] メチル 4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエート

メチル 4-アミノ-3-メタンスルホニルベンゾエート 14.0 g を THF 300 mL に溶解し、0°C にて水素化ナトリウム (油状、60%) 6.10 g を加えた。同温にて 40 分間攪拌後、0°C にて 5-フルオロ-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ [b] チオフェン 16.0 g を加え、室温にて 3 時間攪拌した。原料消失を確認後、0°C にて 2 mol/L 塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、その溶液を活性炭処理した後に再結晶 (酢酸エチル/エーテル) にて精製し、無色粉末として標題化合物 24.8 g を得た。

融点：202–204°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.69 (3H, s) , 3.06 (3H, s) , 3.90 (3H, s) , 7.28 (1H, ddd ,  $J=2.6, 8.7, 8.9\text{Hz}$ ) , 7.46 (1H, dd,  $J=2.6, 9.2\text{Hz}$ ) , 7.76 (1H, dd,  $J=4.7, 8.9\text{Hz}$ ) , 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 8.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ) , 8.50 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ) , 9.83 (1H, s) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3182, 1724, 1604, 1504, 1442, 1396, 1346, 1303, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 18] メチル 4- (5-メチル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート

メチル 4-アミノ-3-メタンスルホニルベンゾエート 183 mg を THF 8.0 mL に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム (油状、60%) 96 mg を加えた。同温にて20分間攪拌後、0℃にて5-メチル-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ [b] チオフェン 250 mg を加え、室温にて6時間攪拌した。原料消失を確認後、0℃にて1 mol/L塩酸を加えて反応を停止した後、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 3/1 ~ 1/1) にて精製し、無色粉末として標題化合物 181 mg を得た。

融点 : 179-181℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.48 (3H, s) , 2.70 (3H, s) , 3.02 (3H, s) , 3.89 (3H, s) , 7.35 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ) , 7.60 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ) , 7.69 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.88 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 8.18 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ) , 8.50 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3460, 3178, 3016, 2927, 2861, 1724, 1604, 1500, 1439, 1396, 1300, 1130, 1061  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 19] 5-フルオロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド

(4-アミノ-3-メタンスルホニル) アセトフェノン 6.30 g を THF 168 mL 及び DMF 42 mL の混合溶媒に溶解し、-40℃にて水素化ナトリウム (油状、60%) 4.70 g を加えた。同温にて10分間攪拌後、同温にて5-フルオロ-2-クロロスルホニル-3-メチルベンゾ [b] チオフェ

ン 8.60 g を加え、同温にて 4 時間攪拌した。原料消失を確認後、同温にて 1 mol/L 塩酸を加えて反応を停止した後、濃塩酸にて pH 1 とし、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をクロロホルムにて希釈し、その溶液を活性炭処理した後に溶媒留去し、得られた結晶をメタノールで洗浄し、無色粉末として標題化合物 10.9 g を得た。

融点：174–175°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.56 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.08 (3H, s), 7.29 (1H, ddd,  $J=2.5, 8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=4.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.83 (1H, brs) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3243, 3092, 3006, 2925, 1672, 1599, 1443, 1392, 1262, 1130, 1056, 1029  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 20] メチル 4- (3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート

5%パラジウム/炭素 640 mg をメタノール 30 mL 及びジオキサン 30 mL の混合溶媒に溶解し、水素雰囲気下 10 分間攪拌した。アルゴン雰囲気下にてメチル 4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート 330 mg を加え、水素雰囲気下 5 気圧にて 3 日間攪拌した。原料消失を確認後、反応液をろ過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン = 2/1) にて精製し、無色粉末として標題化合物 70 mg を得た。

融点：170–172°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.75 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.49 (1H, dd,  $J=7.1, 7.7\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=7.1, 7.7\text{Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.82 (1H, s) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3209, 1720, 1604, 1500, 1442, 1392, 1350, 1308, 1165, 1122  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 2 1] (2S) - 2 - [4 - (5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - メタンスルホニル] ベンゾイルアミノ - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸メチル

メチル 4 - (5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - メタンスルホニルベンゾエート 24.8 g を加水分解して得られた [4 - (5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - メタンスルホニル] 安息香酸 14.3 g をクロロホルム 450 mL に溶解し、室温にて L-セリンメチルエステル塩酸塩 7.54 g 及び EDC 塩酸塩 9.30 g を加えた後、0 °C にて トリエチルアミン 6.80 mL を加えた。同温にて 2 時間攪拌後、0 °C にて 2 mol/L 塩酸を加えて反応を停止した後、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、無色アモルファスとして標題化合物 12.9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.71 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.00 (1H, dd,  $J=4.2, 11.4\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, dd,  $J=5.4, 11.4\text{Hz}$ ), 4.85 (1H, dd,  $J=4.2, 5.4\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=2.1, 8.6\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=2.1, 8.6\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=4.6, 8.6\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=2.1, 8.8\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 9.76 (1H, s) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3401, 1735, 1655, 1606, 1510, 1491, 1440, 1353, 1308, 1164, 1136  $\text{cm}^{-1}$  .

[実施例 2 2] 2 - [4 - (5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - メタンスルホニルフェニル] - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

(2S) - 2 - [4 - (5 - フルオロ - 3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホニルアミノ) - 3 - メタンスルホニル] ベンゾイルアミノ - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸メチルエステル 12.9 g を THF 180 mL に溶解し、Burgess 試薬 (J. Org. Chem., 38 巻, 26 頁, 197

3年, J. Org. Chem., 58巻, 4494頁, 1993年) 6.80 gを加え、60℃にて2時間攪拌した。原料消失を確認後、溶媒留去し、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝9：1）にて精製し、無色アモルファスとして標題化合物 9.92 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.68 (3H,s), 3.02 (3H,s), 3.81 (3H,s), 4.60 (1H,dd,  $J=9.0, 10.6\text{Hz}$ ), 4.69 (1H,dd,  $J=7.9, 9.0\text{Hz}$ ), 4.93 (1H,dd,  $J=7.9, 10.6\text{Hz}$ ), 7.29 (1H,ddd,  $J=2.1, 8.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.46 (1H,dd,  $J=2.1, 8.8\text{Hz}$ ), 7.76 (1H,dd,  $J=4.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.87 (1H,d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H,dd,  $J=2.1, 8.8\text{Hz}$ ), 8.43 (1H,d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 9.81 (1H,s) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3226, 1737, 1647, 1608, 1498, 1441, 1395, 1355, 1308, 1248, 1211, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .

【実施例 23】 2-[4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル]オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル

2-[4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル]-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル 1.10 gをジクロロメタン(40 mL)に溶解し、-20℃にてプロモトリクロロメタン 498 mgを加えた。さらに同温にて DBU 700 mgを滴下し、同温にて5分間攪拌後、0℃まで昇温し3.5時間攪拌した。原料消失を確認後、0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1）にて精製し、無色粉末として標題化合物 597 mgを得た。

融点：290-292℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.70 (3H,s), 3.06 (3H,s), 3.95 (3H,s), 7.30 (1H,ddd

, J=2.4, 8.7, 8.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J=4.8, 9.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=2.1, 9.0 Hz), 8.57 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.78 (1H, s).

IR  $\nu_{\max}$  (KBr) : 3243, 1720, 1618, 1590, 1518, 1485, 1440, 1355, 1320, 1303, 1259, 1162, 1136  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 24] 2-[4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸

2-[4-(5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル 7.85 g をメタノール 150 mL に溶解し、室温にて 10% 水酸化ナトリウム水溶液 15 mL 及び水 15 mL を加え、15 分間攪拌した。析出した結晶を水 90 mL を加えることにより溶解し、同温にて 17 時間攪拌した。溶媒留去した後、残渣に 1 mol/L 塩酸 45 mL を加え、析出した結晶をろ取した後、水洗し、得られた粗結晶に DMF 100 mL を加え加熱還流した。熱時ろ過した後、エタノール 70 mL を加え再結晶した。得られた結晶をろ取し、エタノール、水で交互に数回洗浄し、減圧下五酸化ニリンにて乾燥し、無色粉末として標題化合物 5.78 g を得た。

融点 : 289-291°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  2.55 (3H, s), 3.41 (3H, s), 7.44 (1H, ddd, J=1.8, 8.7, 9.0 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 9.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J=4.8, 8.7 Hz), 8.19 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.41 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.84 (1H, s).

IR  $\nu_{\max}$  (KBr) : 3232, 1717, 1690, 1616, 1487, 1440, 1355, 1313, 1161, 1140  $\text{cm}^{-1}$ .

[実施例 25] 2-[4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル

二臭化銅 495 mg をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、室温にてヘキ

サメチルトトラミン 310 mg を加えた。0℃にて DBU 337 mg を滴下し、同温にて 5 分間攪拌後、0℃にて 2-〔4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル〕-4,5-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステルを加え、室温にて 3 時間攪拌した。原料消失を確認後、反応液に酢酸エチルを加えた後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び 25% アンモニア水溶液の 1:1 混合液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10:1）にて精製し、無色粉末として標題化合物 110 mg を得た。

融点：237-239℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.70 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.47 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=2.1, 9.0 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.72 (1H, brs) .

IR ν<sub>max</sub> (KBr) : 3231, 1744, 1486, 1317, 1136 cm<sup>-1</sup>.

〔実施例 26〕 2-〔4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル〕オキサゾール-4-カルボン酸

実施例 24 と同様の方法にて 2-〔4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルフェニル〕オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル 70 mg から無色粉末として標題化合物 68 mg を得た。

融点：296-298℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.58 (3H, s), 3.37 (3H, s), 7.55 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.12 (1H, dd, J=2.1, 8.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.83 (1H, s) .

IR ν<sub>max</sub> (KBr) : 3221, 2924, 1701, 1485, 1311, 1153 cm<sup>-1</sup>.

〔実施例 27〕 2-〔4-（5-フルオロ-3-メチルベンゾ〔b〕チオフェン-2-スルホニルアミノ）-3-メタンスルホニルフェニル〕オキサゾール-4-カルボン酸 2 ナトリウム塩

2-〔4-（5-フルオロ-3-メチルベンゾ〔b〕チオフェン-2-スルホニルアミノ）-3-メタンスルホニルフェニル〕オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル 290 mg をメタノール 30 mL に溶解し、ナトリウムメトキシド 77 mg を加えた。室温にて 8 時間攪拌後、エーテルを加え析出した結晶をろ取した後、エーテル洗浄し、無色粉末として標題化合物 300 mg を得た。

融点：341-343°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  2.49 (3H, s), 3.42 (3H, s), 7.26 (1H, ddd,  $J=2.4, 8.8, 9.0\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=2.4, 8.9\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.2, 9.0\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ) .

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) : 3490, 1609, 1570, 1523, 1470, 1441, 1400, 1302, 1280, 1119  $\text{cm}^{-1}$  .

以下、実施例 1 と同様にして実施例 28~49 の化合物を合成した。



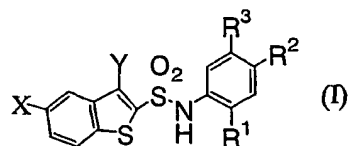


表 1

実施例	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
28	Cl	Me	H	NO <sub>2</sub>	H
29	Cl	Me	H	CN	H
30	Cl	Me	H	COMe	H
31	Cl	Me	H	CONH <sub>2</sub>	H
32	Cl	Me	H	COCH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	H
33	Cl	Me	OMe	NO <sub>2</sub>	H
34	Cl	Me	NO <sub>2</sub>	CN	H
35	Cl	Me	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H
36	Cl	Me	NO <sub>2</sub>	OMe	H
37	Cl	Me	OMe	CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H
38	Cl	Me	CO <sub>2</sub> Me	OMe	OMe
39	Cl	Me	H	SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
40	H	Me	H	SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
41	Me	Me	H	SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
42	Cl	Me	SO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
43	Cl	Me	SO <sub>2</sub> Me	CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H
44	Cl	Me	SO <sub>2</sub> Me		H

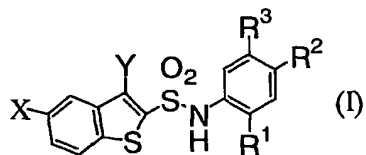


表 1 続き

実施例	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
45	Cl	Me	SO <sub>2</sub> Me		H
46	Cl	Me	SO <sub>2</sub> Me		H
47	Cl	Me	SO <sub>2</sub> Me		H
48	F	Me	SO <sub>2</sub> Me		H
49	F	Me	SO <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H

[実施例 50] 2-[4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-3-メトキシベンゾイルアミノ]酢酸

実施例 26 の化合物 104 mg をエタノール 25 mL に溶解し、室温にて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 mL を加えた後、同温にて 15 時間攪拌した。原料消失を確認後、溶媒留去し、エーテル抽出し、水層に 2 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた粉体をエーテルで洗浄し、淡黄色粉体として標題化合物 97 mg を得た。

融点：282-285°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.50 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.84 (3H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.60-7.70 (2H, m).

IR ν<sub>max</sub> (KBr) : 3394, 2974, 1604, 1554, 1493, 1412, 1284, 1230, 1130 cm<sup>-1</sup>.

[実施例 51] メチル 4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェ

ン-2-スルホニルアミノ)-3-メタンスルホニルベンゾエートナトリウム塩

実施例1の化合物115mgをTHF(8mL)に溶解し、室温にて水素化ナトリウム(油状、60%)15mgを加えた。同温にて1.5時間攪拌後、溶媒留去し、得られた粉体をエーテルで洗浄し、無色粉末として標題化合物61mgを得た。

融点:>300°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.51 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.72 (3H, s), 7.39 (1H, d,  $J=2.1, 8.8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=1.8, 8.5\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3448, 1705, 1597, 1481, 1442, 1292, 1134, 1103  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例43、44及び46の化合物をエステル加水分解した後、実施例51と同様の条件でナトリウム塩とし、それぞれ実施例52、53及び54の化合物を合成した。

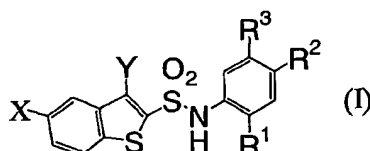


表2

実施例	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
52	Cl	Me	SO <sub>2</sub> Me	CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	H
53	Cl	Me	SO <sub>2</sub> Me		H
54	Cl	Me	SO <sub>2</sub> Me		H

以下に、各実施例の機器データを示す。

表3

実施例	融点 (°C)	H <sup>1</sup> -NMR (δ)		IR (ν cm <sup>-1</sup> , KBr)
28	アモルファス	CDCl <sub>3</sub>	2.62(3H,s), 7.29(2H,d, J= 9.1Hz), 7.46(1H,dd, J=2.0, 8.7Hz), 7.47(1H,brs), 7.73(1H,d, J=8.7Hz), 7.76(1H,d, J=2.0Hz), 8.15(2H,d, J= 9.1Hz)	3248, 3084, 2925, 2856, 1596, 1521, 1342, 1160, 1113
29	226-227	CDCl <sub>3</sub> /CD <sub>3</sub> OD	2.60(3H,s), 7.29(2H,d, J= 9.0Hz), 7.45(1H,dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.53(2H,d, J=9.0Hz), 7.75(1H,d, J=2.1Hz), 7.76-7.77(1H,m)	3236, 2222, 1606, 1508, 1469, 1356, 1160
30	223-225	CDCl <sub>3</sub>	2.53(3H,s), 2.54(3H,s), 7.20-7.23(2H,m), 7.45(1H,dd, J=2.1, 8.6Hz), 7.72(2H,d, J=8.6Hz), 7.88(2H,d, 8.6Hz)	3178, 2927, 2233, 1666, 1593, 1508, 1404, 1338, 1273, 1153
31	254-258	CDCl <sub>3</sub>	2.55(3H,s), 7.24(2H,d, J= 7.4Hz), 7.36-7.45(3H,m), 7.72(2H,d, J=8.6Hz)	3379, 3255, 3174, 2911, 2846, 2765, 1651, 1512, 1404, 1335, 1223, 1157
32	151-153	CDCl <sub>3</sub>	2.57(3H,s), 3.30(2H,s), 3.71(3H,s), 3.93(2H,s), 7.20-7.25(2H,m), 7.44-7.47(1H,m), 7.71-7.75(2H,m), 7.86-7.90(2H,m)	3221, 3059, 2935, 1736, 1662, 1593, 1512, 1466, 1404, 1338, 1296, 1153
33	188-190	CDCl <sub>3</sub>	2.63(3H,s), 3.92(3H,s), 7.45(1H,dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.63(1H,brs), 7.67(1H,d, J=2.4Hz), 7.71(1H,d, J=8.8 Hz), 7.76(1H,d, J=2.0Hz), 7.84(1H,dd, J=2.4, 8.8Hz)	3293, 3088, 2930, 2846, 1735, 1596, 1525, 1500, 1442, 1402, 1342, 1281, 1254, 1163, 1130

表3続き

実施例	融点 (°C)	H <sup>1</sup> -NMR (δ)		IR (ν cm <sup>-1</sup> , KBr)
34	204-206	CDCl <sub>3</sub>	2.71(3H, s), 7.51(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.6 Hz), 7.83(1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.85(1H, d, J=2.0Hz), 8.12(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, d, J=2.0Hz)	3234, 3081, 2923, 2235, 1620, 1561, 1538, 1499, 1415, 1360, 1324, 1278, 1164, 1145, 1113
35	162-164	CDCl <sub>3</sub>	2.71(3H, s), 7.50(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.74(1H, d, J=8.6Hz), 7.80(1H, d, J=2.0Hz), 8.15(1H, d, J=9.4Hz), 8.43(1H, dd, J=2.5, 9.4Hz), 9.08(1H, d, J=2.5Hz)	3398, 3232, 1604, 1493, 1423, 1346, 1165
36	120-122	CDCl <sub>3</sub>	2.52(3H, s), 3.82(3H, s), 7.18-7.22(1H, m), 7.42-7.50(2H, m), 7.67-7.73(2H, m), 7.88(1H, d, J=9.2Hz)	3325, 3078, 2931, 2838, 1905, 1619, 1523, 1439, 1346, 1265, 1153
37	196-198	CDCl <sub>3</sub>	1.30(3H, t, J=7.2Hz), 2.55(3H, s), 3.77(3H, s), 4.18(2H, d, J=4.9Hz), 4.25(2H, q, J=7.2 Hz), 7.33(1H, d, J=1.8Hz), 7.40-7.45(2H, m), 7.60-7.75(3H, m)	3278, 1743, 1639, 1550, 1508, 1408, 1350, 1215, 1165
38	203-205	CDCl <sub>3</sub>	2.56(3H, s), 3.82(6H, s), 3.96(3H, s), 7.30(1H, s), 7.41(1H, s), 7.39-7.44(1H, m), 7.67(1H, s), 7.68-7.75(1H, m)	3444, 3170, 2947, 1678, 1612, 1520, 1442, 1362, 1257, 1207, 1161
39	181-183	CDCl <sub>3</sub>	0.96(3H, t, J=7.6Hz), 1.69(2H, sext, J=7.6Hz), 2.58(3H, s), 3.00(2H, t, J=7.6Hz), 7.31(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(1H, d, J=2.1, 8.7Hz), 7.72(1H, d, J=8.7Hz), 7.74(1H, d, J=2.1 Hz), 7.79(2H, d, J=8.8Hz)	3217, 2966, 1593, 1493, 1404, 1350, 1288, 1238, 1142, 1088

表3続き

実施例	融点 (°C)	H <sup>1</sup> -NMR (δ)		IR (v cm <sup>-1</sup> , KBr)
40	201-203	CDCl <sub>3</sub>	0.95(3H, t, J=7.9Hz), 1.66(2H, sext, J=7.9Hz), 2.67(3H, s), 3.05(2H, t, J=7.9Hz), 7.40(2H, d, J=9.0Hz), 7.47(1H, t, J=7.9, 1.5Hz), 7.51(1H, td, J=7.9, 1.5Hz), 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.84(2H, dt, J=7.9, 1.5Hz)	3195, 3058, 2930, 2878, 1594, 1497, 1489, 1346, 1281, 1160, 1132
41	201-203	CDCl <sub>3</sub>	0.96(3H, t, J=7.7Hz), 1.69(2H, sext, J=7.7Hz), 2.49(3H, s), 2.59(3H, s), 3.00(2H, t, J=7.7Hz), 7.11(1H, s), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.56(1H, s), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(2H, d, J=8.6Hz)	3194, 3059, 2962, 2877, 1593, 1493, 1400, 1342, 1292, 1138
42	164-166	CDCl <sub>3</sub>	1.33(6H, d, J=6.2Hz), 2.70(3H, s), 3.06(3H, s), 5.22(1H, q, 6.2Hz), 7.47(1H, dd, J=2.1, 8.8Hz), 7.74(1H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, d, J=1.5Hz), 7.85(1H, d, J=8.6Hz), 8.18(1H, d, J=8.6Hz), 8.48(1H, d, J=1.5Hz), 9.82(1H, s)	3410, 3244, 2924, 1709, 1604, 1500, 1350, 1304, 1153
43	88-90	CD <sub>3</sub> OD	1.25(3H, t, J=7.2Hz), 2.64(3H, s), 3.19(3H, brs), 4.05(2H, s), 4.17(2H, q, J=7.2Hz), 7.45(1H, d, J=8.7Hz), 7.75(1H, brd, J=6.9Hz), 7.85(1H, d, J=8.7Hz), 7.87(1H, s), 7.96(1H, brd, J=6.9Hz), 8.34(1H, d, J=1.8Hz)	3359, 3232, 3078, 2989, 2927, 1739, 1655, 1604, 1485, 1304, 1211, 1161, 1134

表 3 続き

実施 例	融点 (°C)	H <sup>1</sup> -NMR (δ)		IR (v cm <sup>-1</sup> , KBr)
44	154-156	CD <sub>3</sub> OD	2.65(3H, s), 3.07(3H, s), 3.73(3H, s), 3.89(1H, dd, J=4.2Hz, 11.4Hz), 3.95(1H, dd, J=5.4, 11.4Hz), 4.68(1H, dd, J=4.2, 5.4Hz), 7.47(1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.85(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.91(1H, d, J=2.1Hz), 8.09(1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 8.36(1H, d, J=2.1Hz)	3220, 2924, 1736, 1643, 1608, 1496, 1303, 1161, 1130
45	アモルファス	CDCl <sub>3</sub>	2.10(3H, s), 2.20(2H, m), 2.56(2H, m), 2.70(3H, s), 3.05(3H, s), 3.78(3H, s), 4.89(1H, m), 7.09(1H, brs), 7.48(1H, brm), 7.87(2H, m), 7.96(1H, m), 8.29(1H, brs), 9.73(1H, brs)	3230, 2921, 2853, 1739, 1653, 1604, 1541, 1492, 1440, 1393, 1353, 1307, 1226, 1166, 1131, 1105
46	アモルファス	CDCl <sub>3</sub>	2.00-2.30(4H, m), 2.70(3H, s), 2.98(3H, s), 3.50-3.65(2H, m), 3.76(3H, s), 4.61(1H, m), 7.48(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.70-7.80(3H, m), 8.10(1H, s), 9.69(1H, brs)	3228, 2952, 2925, 1741, 1631, 1496, 1423, 1390, 1353, 1308, 1281, 1203, 1167, 1133, 1107, 1080
47	アモルファス	CDCl <sub>3</sub>	2.69(3H, s), 3.01(3H, s), 3.80(3H, s), 4.58(1H, dd, J=9.0, 10.5 Hz), 4.68(1H, dd, J=8.1, 9.0 Hz), 4.93(1H, dd, J=8.1, 10.5 Hz), 7.47(1H, dd, J=2.1, 8.4 Hz), 7.73(1H, d, J=8.4 Hz), 7.78(1H, d, J=2.1 Hz), 7.86(1H, d, J=8.7 Hz), 8.14(1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 8.43(1H, d, J=2.1 Hz)	3224, 2958, 1739, 1500, 1308, 1161

表 3 続き

実施例	融点 (°C)	H <sup>1</sup> -NMR (δ)		IR (v cm <sup>-1</sup> , KBr)
48	199-201	DMSO -d <sub>6</sub>	2.51(3H, s), 3.17(3H, s), 7.46(1H, ddd, J=1.8, 9.0, 9.0Hz), 7.52 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 7.98 (1H, dd, J= 1.8, 8.4Hz), 8.10 (1H, dd, J=4.8, 9.0Hz), 8.15 (1H, s) , 8.48 (1H, s)	3243, 3119, 1606, 1501, 1303, 1151
49	137-140	CDCl <sub>3</sub>	1.14 (6H, t, J=7.1 Hz), 2.68 (3H, s), 3.31 (4H, q, J=7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 7.29 (1H, ddd, J=2.1, 8.8, 8.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.1, 8.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J=4.8, 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.88 (1H, s)	3157, 3076, 2979, 2949, 1727, 1604, 1577, 1560, 1521, 1498, 1473, 1458, 1438, 1389, 1344, 1325, 1307, 1280, 1200, 1159, 1134, 1100
52	290-292	D <sub>2</sub> O	2.50(3H, s), 3.47(3H, s), 3 .82(2H, s), 7.22(1H, d, J= 8. 7Hz), 7.42(1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 7.69(1H, dd, J=2.1, 8.7H z), 7.80(1H, d, J=8.7Hz), 7.8 3(1H, d, J=2.1Hz), 8.21(1 H, d, J=1.8Hz)	3410, 1600, 1 473, 1400, 12 96, 1134, 110 7
53	260	D <sub>2</sub> O	2.47(3H, s), 3.48(3H, s), 3 .81(1H, dd, J=5.7Hz, 11.4 Hz , 3.87(1H, dd, J=3.6, 11. 4Hz), 4.38(1H, dd, J=3.6, 5.7 Hz), 7.24(1H, d, 8.7Hz), 7.33 (1H, d, J=8.7Hz), 7.68-7.73( 3H, m), 8.24(1H, d, J=2.1Hz)	3464, 1597, 1 473, 1408, 12 92, 1134, 110 7



表 3 続き

実施例	融点 (°C)	H <sup>1</sup> -NMR (δ)		IR (v cm <sup>-1</sup> , KBr)
54	298	D <sub>2</sub> O	1.66-1.78 (2H, m), 2.06-2.12 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.37-3.48 (2H, m), 4.14 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.10-7.25 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.95 (1H, d, J=1.8 Hz)	3419, 1599, 1436, 1308, 1105

次に、本発明の代表的な化合物について、下記の試験例により、キマーゼ阻害活性及びラット血漿中での安定性について試験した。

〔試験例 1〕 サルキマーゼ阻害活性の測定

キマーゼは、種により基質選択性に差があることが知られている。サルキマーゼは、ヒトキマーゼと比較して一次構造、酵素学的性質ともに極めて類似していることが報告されている（宮崎ら；血管，20巻，207頁，1997年）。

そこで、浦田らのヒト心臓キマーゼ精製法（文献既述）に準じてアカゲザル心臓よりキマーゼを精製し、これを実験に用いた。

本発明の化合物のキマーゼに対する *in vitro* における阻害活性は下記の方法により求めた。

キマーゼ活性は、文献既知の方法（宮崎ら；血管，20巻，207頁，1997年）を参考にした。すなわち、AngIIと共に生成する遊離His-Leuとo-フタルアルデヒド（以下、OPTと略す）を反応させて蛍光誘導体とし、その量を蛍光光度計を用いて定量することにより測定した。

各化合物の阻害効果は次のようにして測定した。まず各被検化合物 3.6 μmol を試験管に秤量し、DMSO 3 mL に溶解した。このDMSO溶液を0.01% トライトンX-100 及び0.5 M 塩化カリウムを含む20 mM トリス・塩酸緩衝液（pH 8.0）で1000倍希釈して3.6 × 10<sup>-6</sup> M 溶液とし、さらに緩衝液で順次希釈して、3.6 × 10<sup>-6</sup> M から 3.6 × 10<sup>-9</sup> M まで

の被検試料溶液を調製した。各濃度の被検試料溶液又は緩衝液 500  $\mu$ L に対し酵素溶液 50  $\mu$ L を加え、37°C で 10 分間ブレインキュベーションした後、0.1 mM Ang I 溶液 50  $\mu$ L を加えて反応を開始した。

Ang I はヒトアンギオテンシン I (SIGMA 製) を使用した。反応に用いる酵素 (キマーゼ) 溶液はこの条件で約 6 割の基質を加水分解するように調整し、酵素を含まない緩衝液を添加した反応を盲検とした。37°C で 120 分間インキュベートした後トリクロロ酢酸 900  $\mu$ L を加えて反応を停止した。その後反応液を 4°C、3,000 rpm で 10 分間遠心分離して得た上清 1 mL に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 2 mL 及びメタノール 1 mL を加えた。ここに 1 mL 中に N-アセチル-L-システイン 1.2 mg 及び OPT 1 mg を含むメタノール溶液 100  $\mu$ L を加えて誘導体化反応を開始し、室温にて正確に 1 時間放置した後、励起波長 304 nm、蛍光波長 502 nm の蛍光強度を測定した。

測定は各試料及び盲検について 2 回繰返し、その平均値から盲検の平均値を差引いた蛍光強度をキマーゼ活性とした。

なお、被検試料溶液に替えて緩衝液を用いて酵素反応を行ったものをコントロールとし、またキマーゼ活性の阻害率はコントロールのキマーゼ活性から被検試料添加時の活性を減じた差をコントロールのキマーゼ活性で除した百分率として求め、各阻害率から 50% 阻害濃度 (以下、 $IC_{50}$  値という) を算出した。

#### 〔試験例 2〕カテブシン G 阻害活性及びキモトリプシン阻害活性の測定

カテブシン G 及びキモトリプシンの各活性は、発色性合成基質を用い、遊離 p-ニトロアニリドの量として分光光度計により定量することで測定した。ウシ膵臓由来キモトリプシン Type I-S は SIGMA より購入した。カテブシン G は Elastin Products Company, Inc. のヒト膵性癌由来のものを使用した。合成基質は Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA (SIGMA 製) を使用した。各酵素に対する化合物の阻害効果は下記の方法により求めた。

各被検化合物  $5 \mu\text{mol}$  を試験管に秤量し  $\text{DMSO } 2 \text{ mL}$  に溶解した。この  $\text{DMSO}$  溶液を  $0.01\%$  トライトン X-100 及び  $0.5 \text{ M}$  塩化カリウムを含む  $20 \text{ mM}$  トリス-塩酸緩衝液 ( $\text{pH } 7.5$ ) で  $1000$  倍希釈して  $3.6 \times 10^{-6} \text{ M}$  溶液とし、さらに順次希釈して、 $3.6 \times 10^{-6} \text{ M}$  から  $3.6 \times 10^{-9} \text{ M}$  までの各濃度の被検試料溶液を調製した。各被検試料溶液又は緩衝液  $20 \mu\text{L}$  に対し酵素溶液 (キモトリプシン  $40 \mu\text{g/mL}$ 、カテプシン G  $8 \text{ units/mL}$ )  $100 \mu\text{L}$  を加え、 $37^\circ\text{C}$ 、 $10$  分間プレインキュベートした後、 $1 \text{ mM}$  基質溶液  $200 \mu\text{L}$  を加え  $37^\circ\text{C}$  の温度下で酵素反応を開始した。酵素を含まない緩衝液を添加した反応を盲検とし、インキュベーション時間はキモトリプシン、カテプシン G についてそれぞれ  $30$  分間、 $60$  分間とした。インキュベーション後  $50\%$  酢酸  $300 \mu\text{L}$  を加えて反応を停止し、 $405 \text{ nm}$  の吸光度を測定した。測定は各試料及び盲検について  $2$  回繰返し、その平均値から盲検の平均値を差引いた吸光度を各酵素の活性とした。

なお、被検試料溶液に替えて緩衝液を用いて酵素反応を行ったものをコントロールとし、各酵素活性の阻害率はコントロールの酵素活性から被検試料添加時の活性を減じた差をコントロールの酵素活性で除した百分率として求め、各阻害率から  $\text{IC}_{50}$  値を算出した。

代表的な化合物についてのサルキマーゼ阻害活性並びにカテプシン G 阻害活性及びキモトリプシン阻害活性の  $\text{IC}_{50}$  値を表 3 に示す。

表4 活性化合物の阻害特異性

化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)		
	キマーゼ	キモトリプシン	カテプシンG
キモスタチン	287	9.67	5.99
実施例1	50	>10000	>10000
実施例2	42		
実施例3	178		
実施例4	111	>10000	>10000
実施例5	150	>1000	>1000
実施例7	185	>1000	>1000
実施例8	159	>10000	>10000
実施例11	100		
実施例13	271		
実施例14	278	>10000	>10000
実施例17	9	>10000	>10000
実施例19	20		
実施例20	39		
実施例24	2	>10000	>10000
実施例25	75		
実施例26	10	>10000	>10000
実施例52	157		

## 〔試験例3〕ラット血漿中における安定性

本発明の化合物のラット血漿中における安定性について試験した。

雄性SDラット（7週齢）を、一晩の絶食条件下にエーテル麻酔を施し腹部を切開後、ヘパリン加ディスポーザブルプラスチック注射筒を用いて腹部大動脈より血液を採取した。血液を冷却下で遠心分離し、上清の血漿を採取した。採取した血漿は-30℃凍結下で保存し、使用時に融解し用いた。被検化合物をDMSOに溶解した後、血漿200μLに10μg/mLとなるよう添加し、37℃でインキュベートした。60分後0.1mol/L塩酸200μLを加えて酸性とした後、酢酸エチル2mLで2回抽出を行い、得られた有機層を

窒素気流下に乾固した残渣をアセトニトリル 200  $\mu$ L に溶解し試料溶液とした。一方、被検化合物を 1% DMSO-アセトニトリル中に 10  $\mu$ g/mL とするよう溶解し、対照溶液とした。試料溶液と対照溶液を高速液体クロマトグラフ法（以下、HPLC と略す）により、試験を行った。残存率（%）は、試料溶液のピーク面積を対照溶液のピーク面積で除した百分率として求めた。

#### HPLC 条件

カラム : Waters Nova Pack C<sub>18</sub> (内径 3.9 mm、長さ 150 mm)

移動相 A : アセトニトリル : 水 (10 : 90)

移動相 B : アセトニトリル : メタノール (50 : 50)

溶出液 : 移動相 A-移動相 B (100 : 0  $\rightarrow$  0 : 100、直線濃度勾配、50 分間)

流速 : 1.0 mL/min

注入量 : 50  $\mu$ L

代表的な化合物についてのラット血漿中の残存率を表 4 に示す。

表 5

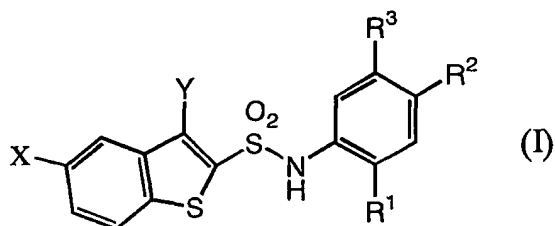
化合物	ラット血漿中残存率 (%)
実施例 1	93.9
実施例 4	93.5
実施例 5	85.2
実施例 7	96.4
実施例 8	92.0
実施例 14	79.2
実施例 19	96.2
実施例 24	100
実施例 26	100

### 産業上の利用可能性

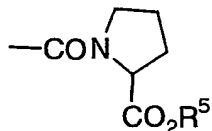
本発明は新規なN置換ベンゾチオフエンスルホンアミド誘導体又はその塩を提供でき、そのN置換ベンゾチオフエンスルホンアミド誘導体又はその薬剤学的に許容しうる塩は、キマーゼに対する選択的な阻害作用を有し、キマーゼ活性に基づくアンギオテンシンII又はエンドセリンI産生の異常亢進に起因する疾患、例えば心臓・循環器系疾患、特に心筋梗塞、P T C A施行後の再狭窄及びバイパスグラフト後の内膜肥厚の予防・治療剤として有用である。

## 請求の範囲

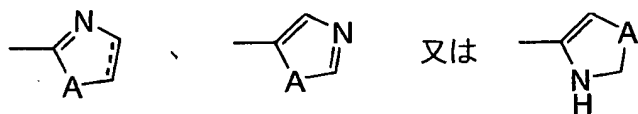
## 1. 一般式 (I)



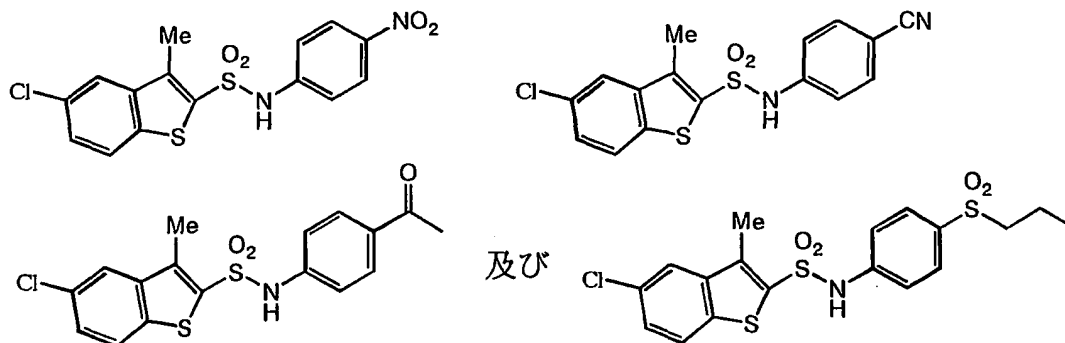
[式中、Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を、Yは低級アルキル基を、 $R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれ異なってもよく、水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、ベンゾイル基、炭素数1～4個のアシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルメチルチオアセチル基、ニトロ基、 $-\text{CONHR}^4$  (式中、 $R^4$ は水素原子、低級アルコキシカルボニルメチル基、カルボキシメチル基又は $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{COOR}^5$  (式中、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示す)を示す)、



で表される基 (式中、 $R^5$ は前記と同義である)、 $\text{CO}_2\text{R}^5$  (式中、 $R^5$ は前記と同義である) で置換されていてもよい



(Aは、O、S又はNHを、点線部分は単結合又は二重結合を示す) で表される単環複素環基、ヒドロキシ低級アルキル基又はシアノ基を (ただし、 $R^1$ と $R^2$ は同時に水素原子ではない)、 $R^3$ は水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す] により表されるN置換ベンゾチオフエンスルホンアミド誘導体 (ただし、式



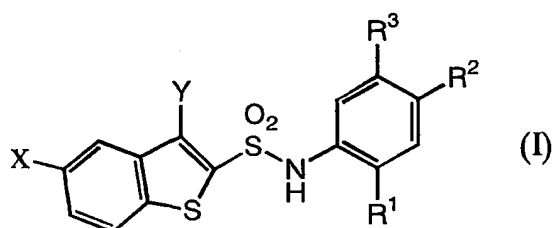
で示される化合物を除く) 又はその塩。

2. メチル 4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエートナトリウム塩、イソプロピル 4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-ベンゾイル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、メチル 4- (5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート、メチル 4- (5-メチル-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート、5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4-アセチル-2-メタンスルホニルフェニル) アミド、メチル 4- (3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルベンゾエート、2- [4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸、2- [4- (5-フルオロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキサゾール-4-カルボン酸、2- [4- (5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ) -3-メタンスルホニルフェニル] オキ

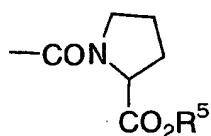


サゾールー４－カルボン酸２ナトリウム塩、２－〔４－（５－フルオロ－３－メチルベンゾ〔b〕チオフェン－２－スルホニルアミノ）－３－メタンスルホニルフェニル〕オキサゾールー４－カルボン酸２ナトリウム塩から選ばれる請求項１記載のＮ置換ベンゾチオフェンスルホンアミド誘導体又はその塩。

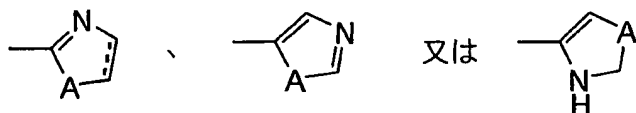
### ３．一般式（Ⅰ）



〔式中、Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を、Yは低級アルキル基を、 $R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれ異なってもよく、水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、ベンゾイル基、炭素数１～４個のアシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルメチルチオアセチル基、ニトロ基、 $-\text{CONHR}^4$ （式中、 $R^4$ は水素原子、低級アルコキシカルボニルメチル基、カルボキシメチル基又は $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{COOR}^5$ （式中、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示す）、



で表される基（式中、 $R^5$ は前記と同義である）、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ （式中、 $R^5$ は前記と同義である）で置換されていてもよい



（Aは、O、S又はNHを、点線部分は単結合又は二重結合を示す）で表される単環複素環基、ヒドロキシ低級アルキル基又はシアノ基を（ただし、 $R^1$ と $R^2$ は同時に水素原子ではない）、 $R^3$ は水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す〕により表されるＮ置換ベンゾチオフェンスルホンアミド誘導

体又はその薬剤学的に許容しうる塩を含有することを特徴とするキマーゼ阻害剤。

4. 請求項3に記載のN置換ベンゾチオフエンスルホンアミド誘導体又はその薬剤学的に許容しうる塩を含有することを特徴とする医薬。

5. 請求項3に記載のN置換ベンゾチオフエンスルホンアミド誘導体又はその薬剤学的に許容しうる塩を含有することを特徴とする心筋梗塞、経皮的冠状動脈形成術施行後の再狭窄及びバイパスグラフト施行後の内膜肥厚の予防・治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08061

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D333/62, 409/12, 413/12, 417/12, A61K31/381, 4025, 4178, 422, 427, A61P43/00, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D333/62, 409/12, 413/12, 417/12, A61K31/381, 4025, 4178, 422, 427, A61P43/00, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/12623 A2 (SmithKline Beecham P.L.C.), 09 March, 2000 (09.03.00), & AU 9959706 A	1-5
A	WO 99/42465 A2 (SmithKline Beecham P.L.C.), 26 August, 1999 (26.08.99), & EP 1066288 A2	1-5
A	WO 96/31492 A1 (Texas Biotechnology Corporation), 10 October, 1996 (10.10.96), & US 5594021 A & AU 9655367 A & EP 819125 A1 & BR 9604875 A & JP 11-507015 A & US 5962490 A & NO 9704577 A & US 2001021714 A & AU 9935803 A & US 5594021 A & US 5464853 A & US 5514691 A & US 5591761 A & US 5571821 A & CA 2217169 A & CN 1184470 A & EP 1048657 A1 & US 5962490 A	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 November, 2001 (13.11.01)

Date of mailing of the international search report  
27 November, 2001 (27.11.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08061

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-95770 A (Toa Eiyo, Ltd.), 04 April, 2000 (04.04.00) (Family: none)	1-5
PA	JP 2001-97946 A (Mitsubishi Chemical Corporation), 10 April, 2001 (10.04.01) (Family: none)	1-5
A	WO 97/11941 A1 (Suntory, Limited), 03 April, 1997 (03.04.97), & EP 795548 A1 & US 5814631 A	1-5

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D333/62, 409/12, 413/12, 417/12, A61K31/381, 4025, 4178, 422, 427, A61P43/00, 9/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D333/62, 409/12, 413/12, 417/12, A61K31/381, 4025, 4178, 422, 427, A61P43/00, 9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/12623 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.) 9. Mar. 2000. (09. 03. 00) & AU 9959706 A	1-5
A	WO 99/42465 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.) 26. Aug. 1999 (26. 08. 99) & EP 1066288 A2	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 11. 01

国際調査報告の発送日

27.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 96/31492 A1 (TEXAS BIOTECHNOLOGY CORP.) 10. Oct. 1996 (10. 10. 96) & US 5594021 A & AU 9655367 A & EP 819125 A1 & BR 9604875 A & JP 11-507015 A & US 5962490 A & NO 9704577 A & US 2001021714 A & AU 9935803 A & US 5594021 A & US 5464853 A & US 5514691 A & US 5591761 A & US 5571821 A & CA 2217169 A & CN 1184470 A & EP 1048657 A1 & US 5962490 A	1-5
A	JP 2000-95770 A (TOA EIYO LTD.) 4. Apr. 2000 (04. 04. 00) (ファミリーなし)	1-5
PA	JP 2001-97946 A (MITSUBISHI CHEMICAL CORP.) 10. Apr. 2001 (10. 04. 01) (ファミリーなし)	1-5
A	WO 97/11941 A1 (SUNTORY LIMITED) 3. Apr. 1997 (03. 04. 97) & EP 795548 A1 & US 5814631 A	1-5